Lane Medical Library

Aus der Inneren Abteilung der Städtischen
Krankenanstalten zu Königsberg Pr.
Direktor: Prof. Dr. med. Böttner

Zur Temoebilin-Perparin-Therapie der Leber- und Gallenwegserkrankungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albertus-Universität zu Königsberg (Pr)

vorgelegt von

Liselotte Christeleit
Med. Prakt.

Königsberg (Pr)
1935.

Joh. Raabe, Königsberg-P

Referent: Prof. Dr. Böttner
Correferent: Prof. Dr. Assmann

Seit Einführung des Insulins in die Therapie der Leber- und Gallenwegserkrankungen ist die Bedeutung des Parenchymschutzes der Leberzelle immer mehr in den Vordergrund gerückt. Wenn auch der hohe Wert dieser Maßnahme keineswegs unterschätzt werden soll, so sind doch die früheren Methoden, die vorwiegend in einer Steigerung der Cholorese und Cholagogie bestanden, damit nicht hinfällig geworden. Auf der Suche nach einem geeigneten Medikament ist es bisher nicht gelungen ein Mittel, das in jeder Beziehung den gewünschten Anforderungen entspricht, zu finden. Die Einführung des Temoebilins in die Behandlung oben genannter Erkrankungen scheint uns in dieser Hinsicht einen Schritt weiter gebracht zu haben.

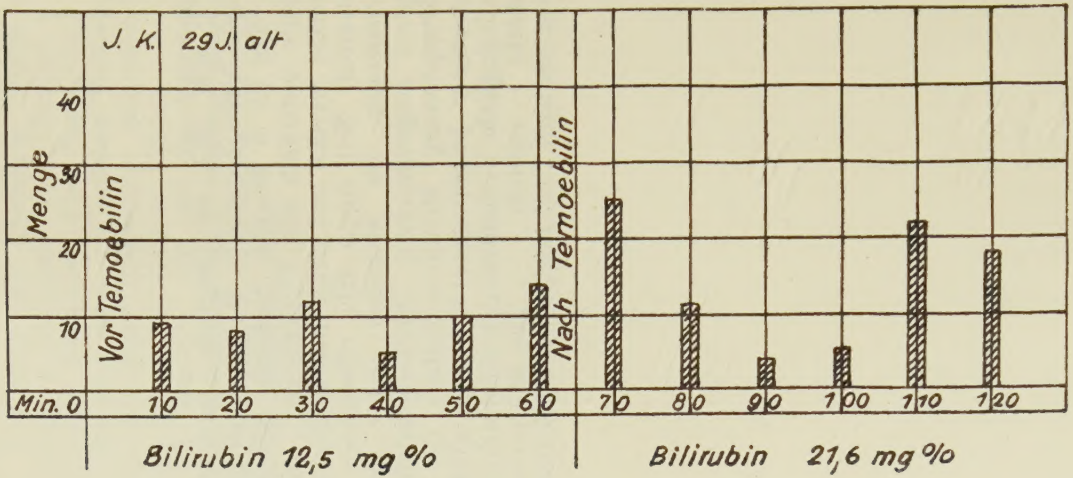
Dieses Präparat, das das Gesamtfluidextrakt aus der Droge Temoe-Lawak darstellt, enthält neben deren ätherischem Oel Farbstoffe und wasserlösliche Bestandteile, vereinigt mit einem die Wirksamkeit erhöhenden Fluidextrakt aus Kamille, (Kamillosan) Pfefferminz und Kümmel. Wir hatten Gelegenheit das Temoebilin bei zahlreichen Fällen anzuwenden. Auf Grund eingehender Untersuchungen bei 50 Fällen konnten wir uns an Hand von Duodenalsondierungen ein Urteil über die Wirkung und Indikation des Präparates bilden; denn erstere allein liefern uns gleichsam experimentell einen objektiven Nachweis der vermehrten Gallensekretion.

Die Anordnung der Versuche war folgende: Nachdem die Sonde einwandfrei lag, wurde im Laufe von einer Stunde die abfließende Galle in 10 Minuten-Portionen aufgefangen. Danach wurde eine Lösung von einer Tablette Temoebilin in 100 ccm warmem Wassers durch die Sonde eingespritzt und letztere für 15 Minuten abgeklemmt. Nachdem daraufhin durch Ansaugen festgestellt war, daß von der zugeführten Temoebilinlösung nichts mehr zurückfloß, wurde wiederum die erneut fließende Galle in 10 Minuten-Portionen aufgefangen. Die einzelnen vor und nach der Injektion

erhaltenen Portionen wurden gemessen und verglichen und damit die erfolgte Wirkung des Temoebilins festgestellt. In der jeweils dunkelsten, also bilirubinhaltigsten 10 Minuten-Portion vor und nach der Einfüllung wurde außerdem mit dem Hellige-Kalorimeter von Hijmans v. d. Bergh der Bilirubingehalt bestimmt. Zur Illustrierung der hier gewonnenen Resultate seien von solchen Versuchspersonen 5 Kurven angeführt, deren Reihenfolge sich nach der choloretischen Wirkung des Präparates richtet.

Dabei sei bemerkt, daß nur die Versuche berücksichtigt wurden, bei denen keine Störung durch Rückfluß der eingeführten Lösung in den Magen, die sich unschwer erkennen läßt, stattgefunden hatte.

Fall I. I. K. 29 J. alt. Diagnose: akute Cholecystitis, postoperative Verwachsungen, Beschwerden nach Appendektomie. Seit ca. 8 Wochen stechende Schmerzen in der rechten Seite unterhalb des Rippenbogens, die besonders abends stärker werden und dann in krampfartige Schmerzanfälle ausarten. Seit einem Jahr Obstipation. Immer erhöhte Temperatur. Im Abdomen rechts unterhalb des Rippenbogens ausgesprochene Druckempfindlichkeit, keine Bauchdeckenspannung. Röntgenaufnahme der Gallenblase nach intravenöser Jodtetragnost-Injektion: Gallenblase gut gefüllt, pathologische Veränderungen nicht sichtbar. Bilirubin im Blut direkt — indirekt ++. Die Säureverhältnisse des Magens ergaben nach Coffeinprobefrühstück normale Werte.


J. K. 29 J. alt
Menge
40
30
20
10
Vor Temoebilin
Nach Temoebilin
Min. 0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
Bilirubin 12,5 mg %
Bilirubin 21,6 mg %

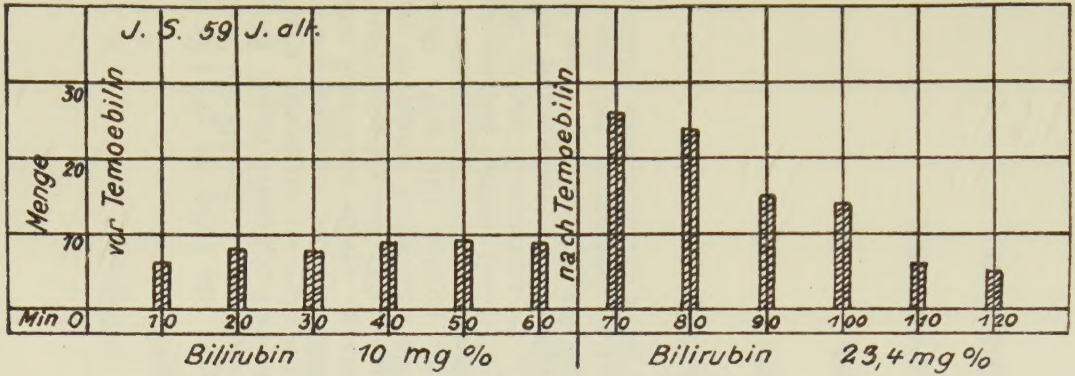
Fall 2. I. S., 59 Jahre alt. Diagnose: Cholecystitis, Cholelithiasis mit Ikterus.

Vor 12 Tagen erkrankte Patientin mit sehr heftigen krampfartigen Schmerzen im rechten Oberbauch, dabei Erbrechen von grünlichem Schleim, keine eigentlichen Kolikanfälle. Die Schmerzen hielten dauernd an. Pat. sah sehr gelb aus und hatte starken Juckreiz der Haut. Acholischer Stuhl. Urin bierbraun. Zeitweise Fieber und Schüttelfröste.

Befund: Haut und Skleren subikterisch. Abdomen: starke Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend. Gallenblase deutlich fühlbar. Boas'scher Druckpunkt.

M.S.R. 68 mm. Temperatur bei der Aufnahme 38,7. Bilirubin im Serum direkt +++ indirekt +++ 51,2 mg % Urin: Ubg. kalt + warm ++ Urb. + Bilir. —

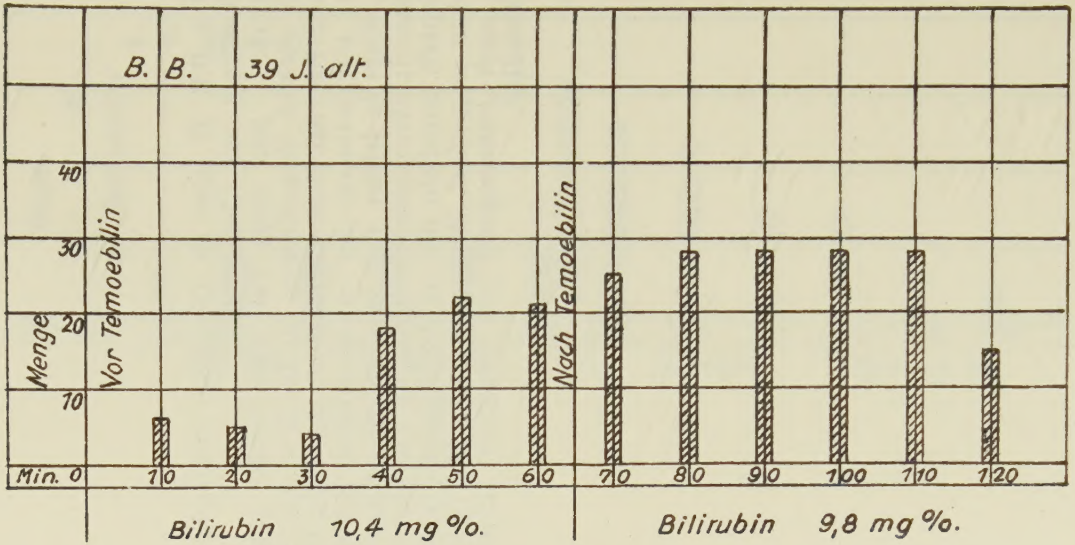
Im Laufe der Behandlung zeitweises Auftreten von Schmerzanfällen, verbunden mit Fieberanstieg.


J. S. 59 J. alk.
Menge
30
20
10
vor Temoebilin
nach Tempebilin
Min 0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
Bilirubin 10 mg %
Bilirubin 23,4 mg %

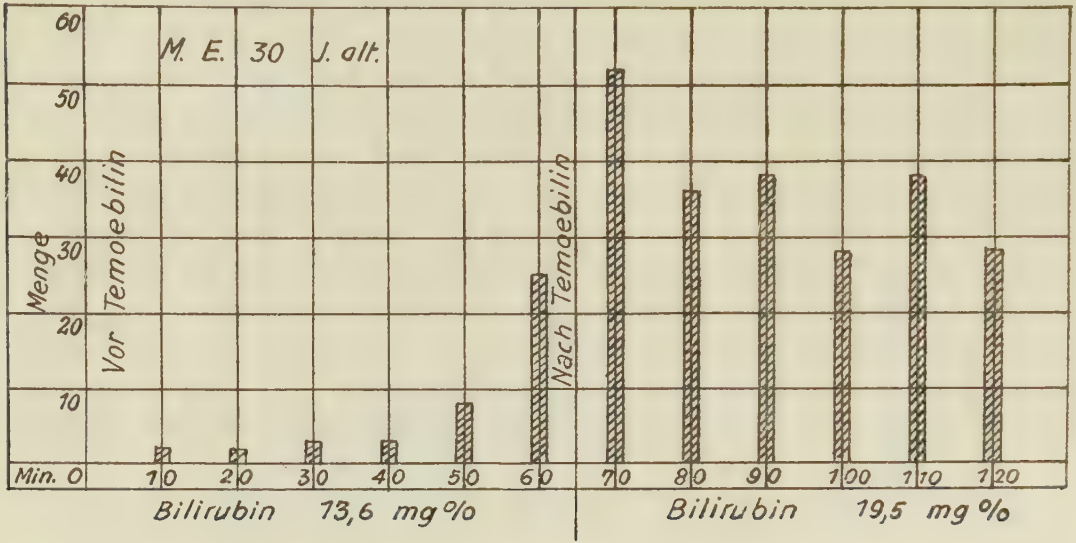
Fall 3. B.B. 39 Jahre alt. Diagnose: chronische Cholecystitis. Verdacht auf Cholelithiasis.

Seit ca. 1 Jahr klagt Pat. über starke Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, die in die rechte Schulter ausstrahlen. Pat. hat keine Gelbfärbung der Haut bemerkt. Manchmal trat während der Schmerzanfälle Schüttelfrost auf. Pat. klagt in letzter Zeit über unregelmäßigen Stuhl.

Abdomen: Meteoristisch aufgetrieben, erhebliche Druckempfindlichkeit unterhalb des rechten Rippenbogens, Leber scheint nicht vergrößert. Röntgenologisch: Die Gallenblase läßt sich nach Jodtetragnost gut darstellen, Steine nicht sicher feststellbar.


B. B. 39 J. alt.
Menge
40
30
20
10
Min. 0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
Vor Temoebilin
Nach Temoebilin
Bilirubin 10,4 mg %.
Bilirubin 9,8 mg %.

Fall 4. M. E. 30 Jahre alt. Diagnose: Cholangitis, Ikterus. Seit 14 Tagen ausgesprochene Uebelkeit, starkes Aufstoßen und Erbrechen. Stuhl sah grauweiß aus, es trat heftiges Hautjucken auf. Temperatur war nur einmal etwas erhöht. Befund: Grazile Frau in sehr mäßigem Ernährungs- und Kräftezustand. Hochgradiger Ikterus der Skleren und der Haut. Abdomen: Leberrand gerade unterhalb des Rippenbogens palpabel. Mäßiger Druckschmerz. Coffeinprobefrühstück: 40 freie Salzsäure, 50 Gesamtacidität
Bilirubin direkt +++ indirekt +++ 102,4 mg %
Urin: starke Braunfärbung, Schüttelschaum.
Bilir. + Ubg. schw. + Urob. -- Röntgenologisch: Gallenblase gut gefüllt, Steine nicht sichtbar.


M. E. 30 J. alt.
Menge
60
50
40
30
20
10
Vor Temoebilin
Nach Temoebilin
Min. 0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
Bilirubin 13,6 mg %
Bilirubin 19,5 mg %

Fall 5. M. H. 38 Jahre alt. Diagnose: Cholelithiasis mit Verlegung des Choledochus (kein vollständiger Verschluß).

Seit 6 Wochen klagt Pat. über anfallsweise auftretende, heftige krampfartige Schmerzen unterhalb des rechten Rippenbogens, die zeitweise in den Rücken und die rechte Schulter ausstrahlen. Seit 3 Wochen Gelbfärbung der Haut und der Skleren. Seit 1 Woche stärkeres Hautjucken, besonders nachts. Vor 2 Tagen trat erneut ein heftiger Schmerzanfall auf. Erhöhte Temperatur.

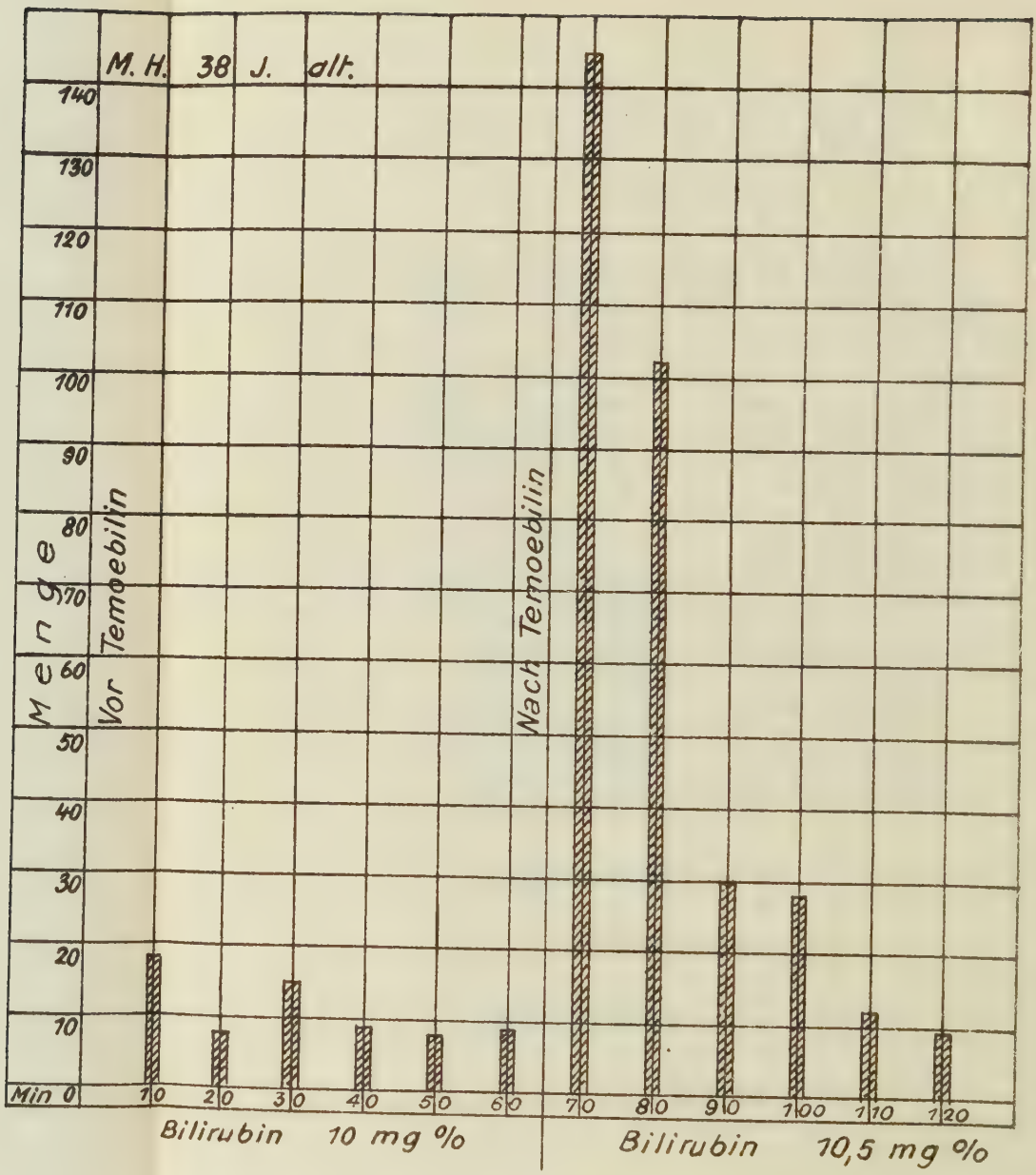
Befund: Skleren und Haut stark ikterisch verfärbt, reichliche Kratzeffekte am Körper und an den Extremitäten. Abdomen: erheblicher Meteorismus, starker Druckschmerz unter dem rechten Rippenbogen, hier besteht mäßige Bauchdeckenspannung.

Magensaft nach Coffeinprobefrühstück stark hyperacid.

Bilirubin im Serum direkt + indirekt ++ 102 mg %

Urin: Bilir. + Urob. — Ubg. +

Leeraufnahme: die Gallenblasenaufnahme erscheint vergrößert, ist sehr verdächtig auf Steinbildung.


M. H. 38 J. alt.
Menge
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Vor Temoebilin
Nach Temoebilin
Min 0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
Bilirubin 10 mg %
Bilirubin 10,5 mg %

Wie aus den hier angeführten Kurven eindeutig hervorgeht, ist die Wirkung des Temoebilins auf die Anregung der Gallensekretion eine durchaus nicht gleichmäßig starke. Vergleichen wir die Untersuchungsergebnisse der einzelnen 10 Minuten-Portionen vor und nach der Temoebilin-Darreichung, so geht daraus hervor, daß nach der Zuführung dieses Mittels in jedem der hier angeführten Fälle ebenso ein vermehrter Gallenfluß wie eine relativ vermehrte Gallenfarbstoff-Ausscheidung resultierte. Freilich müssen wir zugeben, daß wir bei den übrigen 45 Fällen, die hier nicht in Kurven dargelegt sind, ebenfalls einen 100 %igen Erfolg nicht hatten. In der Mehrzahl der Versuche jedoch ergab sich nach der Temoebilin-Darreichung in Bezug auf Anregung der Cholorese ein durchaus positives Ergebnis. Nachstehende Tabelle möge nocheinmal eine kurze Uebersicht geben von dem vermehrten Gallenfluß nach unserer Temoebilindarreichung.

Fall	I	II	III	IV	V
Diagnose	akute Cholecyst.	Cholecyst. Cholelith. m. Ikterus	Chronische Chelocyst. Verdacht a. Cholelith.	Cholang. Ikterus	Cholelith. mit teilw. Verlegung des Choledochus
Steigerung d. Gallenflusses nach Temoebilin in ccm Im Verlauf I Std.	27	46	76	177	260

Neben diesem experimentell gelieferten Nachweis von der Wirkung des Temoebilins wollen wir noch kurz über das subjektive Ergebnis der 50 Fälle, die von mir selbst beobachtet und genau verfolgt wurden, berichten. Es wurden 16 Fälle von Ikterus katarrhalis, 14 von Cholelithiasis, 14 von Cholecystitis und 6 von fieberhaften Cholangitiden behandelt.

Eine therapeutische Beeinflussung war mit der kombinierten Temoebilin-Perparin-Medikation in allen Fällen von Ikterus katarrhalis, natürlich in mehr oder minder starkem Ausmaße, festzustellen. Insbesondere war eine deutliche Vermehrung der Cholagogie und der Cholorese ins Auge fallend. Wie aus den abgebildeten Kurven hervorgeht, ver-

mehrte sich nach der Medikation die Menge der abgesonderten Galle in der Zeiteinheit beträchtlich, oft bis auf das Doppelte der ursprünglichen Menge und darüber, während gleichzeitig der prozentuale Bilirubingehalt anstieg, also eine deutliche choloretische Wirkung nicht zu verkennen war. Gleichzeitig war in relativ kurzer Zeit ein Rückgang der subjektiven Krankheitssymptome zu verzeichnen: Rückgang der Leberschwellung, Wiederkehr der normalen Stuhl- und Urinbeschaffenheit, Regelung der Stuhlentleerung. Mit dem Nachlassen der objektiven Symptome ging eine oft auffallend schnelle Besserung der subjektiven Beschwerden einher. Schwinden der Schmerzen resp. des Druck- und Völlegefühls im Oberbauch, Besserung der Appetitlosigkeit und des allgemeinen Krankheitsgefühls. In durchschnittlich 2—3 Wochen konnte in den behandelten Fällen Beschwerdefreiheit erzielt werden.

In den mit Steinbildung einhergehenden Fällen war naturgemäß die unmittelbare Wirkung der Temoebilin-Perparin-Medikation nicht so ins Auge fallend wie bei den Fällen mit Ikterus katarrhalis. Aber auch hier war eine Besserung zu verzeichnen, die insbesondere im Schwinden resp. Nachlassen der Kolikanfälle zum Ausdruck kam. Eine durchschnittliche Behandlungsdauer kann hier nicht angegeben werden, da Art, Größe und Sitz des Steines, sowie auch andere individuelle Gegebenheiten, das Krankheitsbild entscheidend beeinflussen.

Dagegen war in den Fällen von Cholecystitis ohne nachweisbare Steinbildung die gute therapeutische Wirkung nicht zu verkennen. Die in einigen Fällen schon seit Wochen bestehenden Schmerzen gingen unter dem Einfluß der angegebenen Medikation oft im Verlauf von wenigen Tagen zurück; der vermehrte Gallenfarbstoffgehalt im Blutserum und Urin schwand. In den meisten Fällen trat infolge gesteigerter Eßlust und gebesserter Verdauungstätigkeit im Laufe der zweiten bis dritten Woche Gewichtszunahme auf.

Auch die Fälle von fieberhaften Cholangitiden reagierten gut auf die Temoebilin-Perparin-Darreichung. Vorwiegend war der Verlauf dieser Fälle denen von Ikterus katarrhalis ähnlich. Die bestehenden Temperaturen klangen meist in einigen Tagen völlig ab.

Es findet also neben einer kinetischen Wirkung auf das Gallengangsystem gleichzeitig ein vermehrter Reiz auf

die Leberzelle zur Gallensekretion statt. Damit ist auch das Indikationsgebiet des Temoebilins im Wesentlichen abgesteckt. Es kommen demnach für die Behandlung nur solche Krankheiten in Frage, die die Funktion der Leber störend beeinflussen; Cholecystitis, Cholelithiasis, Cholangitis, Dyskinesien der Gallenwege und Ikterus katarrhalis. Wir haben nun, nachdem wir uns durch diese Sondenversuche von der genannten Wirkung des Temoebilins überzeugt hatten, zahlreiche Fälle dieser Art klinisch behandelt. In einem großen Teil derselben trat eine wesentlich schnellere Besserung der Krankheitserscheinungen, wie wir sie sonst bei der üblichen Behandlung zu sehen gewohnt sind, ein. Dabei muß zugegeben werden, daß es sich mit um solche Kranken handelte, bei denen, wie der Untersuchungsbefund ergab, mehr oder weniger leichtere Störungen vorlagen. Von dem Präparat wurde der Vorschrift entsprechend $^1/_2$ bis 1 Tabl. in heißem Wasser aufgelöst und als Tee möglichst heiß dargereicht. Diese Anwendungsart erwies sich bei den meisten Patienten als sehr beliebt, zumal es infolge seines würzigen Geruchs einen Anklang an heilsame Kräuter der Volksmedizin hat und somit auch einer gewissen Geschmacksrichtung des Publikums Rechnung trägt. Subjektiv empfanden die Kranken bald ein Nachlassen der Beschwerden, insbesondere eine Entspannung im Oberbauch. Objektiv konnte die Wirkung des Präparates besonders gut bei mit Ikterus einhergehenden Affektionen beobachtet werden, wo schon bald nach der Medikation ein deutliches Abblassen der Gelbsucht mit entsprechender Aenderung der Urin- und Stuhlbeschaffenheit und Sinken des Bilirubinspiegels im Blutserum eintrat.

Im Gegensatz zu andern Autoren haben wir uns von einer wesentlichen spasmolytischen Wirkung des Temoebilins nicht überzeugen können. Häufig genug, ja sogar meistens, mußten daneben noch andere antispasmotische Medikamente verabfolgt werden. Wir gaben hierbei vorwiegend dem Perparin den Vorzug, da nach unseren Erfahrungen dieses besonders in Form von Suppositorien die günstigste therapeutische Wirkung entfaltete. Diese Applikationsweise hat außerdem den Vorteil, daß es den an sich schon irritierten Digestionstraktus am wenigsten belästigt. Zudem ist es, wie Untersuchungen von Starkenstein, Langecker, Issekutz und Pal ergeben haben, dreimal weniger toxisch als Papaverin und übertrifft letzteres in

seiner Wirkungskraft ungefähr um das Dreifache. Im allgemeinen genügte es, wenn wir den Kranken dreimal eine Temoebilin-Tablette als Tee und dreimal ein Perparin-Zäpfchen verabfolgten. Wo der antispasmotische Effekt nicht nachhaltig genug war, wurde entsprechend höher dosiert. Dabei hat sich uns in manchen Fällen gerade auch die nächtliche Medikation bewährt. Selbstverständlich kommt man auch bei höherer Dosierung nicht immer ohne stärkere Narkotica aus. Dieses gilt namentlich für die mit Steinbildung einhergehenden Affektionen. Daß naturgemäß Erkrankungen, die eine chirurgische Behandlung erfordern, mit der in Frage stehenden Therapie nicht beeinflußbar sind, sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Die geschilderte Therapie wurde in unserm Krankenhaus bisher an mehreren hundert Fällen mit gutem Erfolg durchgeführt. Als Antispasmoticum fanden nicht nur Perparin sondern auch andere bewährte Antispasmotica Anwendung. Octin wie auch Eupaco erwiesen sich oft als besonders wirksam. Neben der oben angeführten Behandlungsmethode wurden selbstverständlich die diätetischen Maßnahmen nicht außer acht gelassen und da, wo es erforderlich war, andere bewährte therapeutische Methoden, wie Insulin-Traubenzucker-Injektionen, Duodenalspülungen etc. vorgenommen. Die Tatsache, daß das Temoebilin die Gallenproduktion fördert, ermöglicht es auch, daß man die Kranken schneller einer weniger strengen Diät zuführen kann.

In der Temeobilin-Perparin etc. Therapie ist uns ein Behandlungsweg gegeben, der fraglos einen bemerkenswerten Fortschritt auf dem Gebiete der Leber- und Gallenwegserkrankungen in Bezug auf Anregung der Cholorese und Cholagogie darstellt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. Böttner für die freundliche Ueberlassung der Arbeit und die liebenswürdige Durchsicht derselben meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Literatur

Arnold: Münch. med. Wo. 1926 Nr. 21 S. 767.
Arnold: Naunyn Schmiedebergs Archiv f. exper. Pathol. und Pharmakol. 1926 Bd. 123 S. 129—135, 149—151 155—156.
v. Bergmann: Ther. d. Gegenw. 1932 H. 1.
Boas: Ther. d. Gegenw. Jan. 1926 S. 4—8.
Berkesy: Kli-Wo. 1933 Nr. 3.
Dieterle und Kaiser: Arch. d. Pharm. u. Ber. d. deutsch. pharm. Gesellsch. 27. 7. 1932.
Dieterle und Kaiser: Arch. d. Pharm. u. Ber. d. deutsch. pharm. Gesellsch. 15. 5. 1933.
Diepold: Erl. Diss. 1919.
E. Franquello: Münch. med. Wo. 1933. 7. April.
Fähndrich: Fortschr. d. Ther. 1932 H. 19.
Forfota und Koranyi: Aerztl. Wo. 1931 Nr. 36.
K. Grube und Graff: Die Gallensteinkrankh. und ihre Behandlg. Jena 1912.
F. Grabe: Naunyn Schmiedebergs Arch. 176 Bd. 6. Münch. med. Wo. Nr. 51 Dez. 1934 S. 1982.
A. Guttenberg: Kli. Wo. Nr. 42 S. 1998.
Hegler: Med. Welt 1932 S. 915.
Heinz: Münch. med. Wo. Nr. 21 1921 S. 628/31.
Henning und Künzel: Münch. med. Wo. 42. 1934 S. 611.
Issekutz: Ther. d. Gegenw. 1932 Nr. 2.
Kalk und Nissen: Deutsch. med. Wo. Nr. 44 1932 S. 282—94.
Kalk und Nissen: Med. Wo. Nr. 39 1931 S. 1613—15.
Kalk und Branisteanu: Arch. f. experim. Pathol. und Pharm. 1932 Bd. 166 S. 555—69.
Kalk und Schöndube: Münch. med. Wo. Nr. 9 Febr. 1926 S. 353—56.
Koch: Münch. med. Wo. Nr. 23 1927 S. 972.
Löwy und Glaser: Korresp. Bl. f. Schweizer Aerzte Basel 1908 Nr. 12.
Kottlors: Med. Klin. 1934 Nr. 45.
Natorp: Deutsch. Med. Wo. Nr. 28 1933.
Pal: Kli. Wo. Nr. 49 1931.

Peyer und Hühnerbein: Apoth. Ztg. Nr. 8 1932 S. 112-15.
Pohl: Therap. Mon. Jahrg. 26 1919 S. 874—75 und 877.
Renner: Erl. Diss. 1919.
Schiemann: Pharm. Industrie Nr. 14 1934 S. 451.
Schreiber und Hermann: Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 101 1925 S. 529—39.
Starkenstein und Langecker: Kli. Wo. 49 1931.
Stroß: Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. Juli 1932 S. 312. 325—28, 333—35.
Winternitz: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1901 S. 163—67, 175—67. 78—79.
Domarus: Grundr. d. Inn. Med.
Handb. der Inn. Med. II. Aufl. 3. Bd. II. Teil.
Rosenthal: Krankh. d. Leber und d. Gallenwege.

Lebenslauf.

Am 14. Februar 1909 wurde ich, Liselotte Christeleit, als Tochter des Postverwalters Fritz Christeleit und seiner Ehefrau Ida, geb. Giedigkeit, in Polnisch Cekzin Krs. Tuchel geboren. Bin arischer Abstammung. Nachdem ich im März 1929 am Oberlyzeum in Insterburg die Reifeprüfung abgelegt hatte, studierte ich Medizin an der Albertus-Universität in Königsberg(Pr), ein Semester in Marburg und eins in München. Ich bestand nach dem 5. Semester in Königsberg (Pr) die ärztliche Vorprüfung und Februar 1935 die Medizinische Staatsprüfung. Seither arbeite ich als Medizinalpraktikantin an der Städtischen Krankenanstalt Königsberg (Pr).